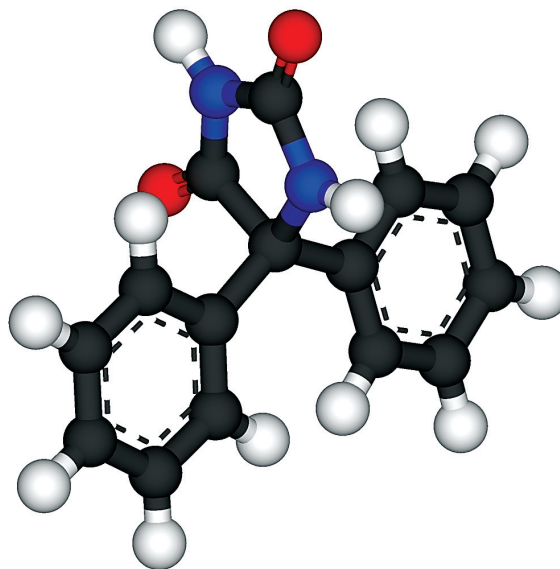


В. С. БОНДАРЬ, А. В. БАГУЛЯ,
Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков, Украина

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ И ТСХ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ДИФЕНИНА

Группа противосудорожных и противосудорожных препаратов уже не первое десятилетие вызывает интерес у исследователей, особенно у химиков-токсикологов. Эти препараты являются сильнодействующими, и случаи передозировок и отравлений ими достаточно распространены [1, 2]. Дифенин, как препарат противосудорожного действия, не является исключением.



В литературе отражено достаточное количество случаев острых и смертельных отравлений, как случайных, так и преднамеренных, ситуаций употребления препарата с нелечебными целями, разнообразных злоупотреблений как и монопрепаратом, и в сочетании с другими лекарствами и алкоголем [3-5]. Все это делает дифенин актуальным объектом химико-токсикологических исследований.

Целью данной работы является разработка условий обнаружения дифенина в присутствии других лекарственных препаратов с помощью качественных реакций и хроматографии в тонких слоях сорбента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали дифенин, фенобарбитал, этосуксимид, карбамазепин и дибамк фармакопейной чистоты. Из этих препаратов готовили 0,1 и 0,01-процентные растворы в 96-процентном этаноле.

В качестве тонких слоев использовали:

- 1) пластины для высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) производства Эстонии (сорбент КСКГ, фракция – 5-20 мкм, толщина слоя 130 ± 25 мкм, размер пластин – 10×10 см);
- 2) пластины Sorbfil ПТСХ-ИВ с УФ-индикатором (силикагель СТХ-1ВЭ, тип подложки – ПЭТФ, связывающее вещество – силиказоль, фракция – 8-12 мкм, толщина слоя – 100 мкм, размер пластин – 10×10 см);

3) пластины Alugram Sil G/UV254 фирмы Macherey-Nagel, Германия (силикагель G254, толщина слоя – 200 мкм, размер пластин – 10×10 см).

Для повышения чувствительности качественных реакций [6] их проводили на хроматографических пластинах Sorbfil ПТСХ-ИВ. На пластины в разные точки наносили растворы исследуемых веществ; после высушивания пятен при комнатной температуре пластины обрабатывали соответствующими приготовленными реактивами.

Хроматографические исследования проводили в 18 системах растворителей, среди которых системы 1-10 признаны стандартными Международным комитетом по систематическому токсикологическому анализу Международной ассоциации судебных токсикологов [6], системы 11-14 применяют в общем ТСХ-скрининге органических веществ [6], системы 15-18 изучены в целях подбора оптимальной системы растворителей для исследования дифенина.

Хроматографирование проводили в камерах объемом 500 мл, в которые вносили по 50 мл соответствующих систем растворителей. Камеру насыщали в течение 30 мин. По достижении системами растворителей линии финиша пластины вынимали из камеры, высушивали при комнатной температуре и проявляли в УФ-свете парами йода и реактивом Драгендорфа.

Таблица 1. Значения Rf для дифенина и некоторых других препаратов в различных системах растворителей (n=3)						
Система растворителей*	Тонкий слой**	Дифенин	Фенобарбитал	Этосуксимид	Карбамазепин	Дибамк
1	A	0,33	0,47	0,50	0,32	0,36
	Б	0,38	0,52	0,45	0,47	0,38
	В	0,41	0,45	0,41	0,42	0,59
2	A	0,55	0,65	0,53	0,62	0,87
	Б	0,51	0,61	0,42	0,51	0,88
	В	0,49	0,68	0,43	0,63	0,91
3	A	0,53	0,53	0,59	0,17	0,84
	Б	0,51	0,55	0,58	0,14	0,89
	В	0,57	0,58	0,58	0,21	0,91
4	A	0,41	0,28	0,66	0,56	0,18
	Б	0,42	0,26	0,68	0,51	0,12
	В	0,48	0,21	0,71	0,50	0,15
5	A	0,86	0,85	0,84	0,79	0,46
	Б	0,87	0,89	0,91	0,92	0,54
	В	0,87	0,97	0,92	0,93	0,61
6	A	0,54	0,58	0,39	0,75	0,57
	Б	0,55	0,47	0,37	0,70	0,50
	В	0,59	0,49	0,31	0,70	0,52
7	A	0,80	0,80	0,70	0,60	0,90
	Б	0,81	0,75	0,62	0,65	0,97
	В	0,86	0,81	0,75	0,68	0,92
8	A	0,06	0,02	0,05	0,02	0,12
	Б	0,02	0,03	0,02	0,05	0,09
	В	0,07	0,04	0,06	0,07	0,11
9	A	0,54	0,61	0,68	0,56	0,47
	Б	0,59	0,54	0,63	0,63	0,39
	В	0,41	0,58	0,61	0,65	0,38
10	A	0,54	0,59	0,25	0,47	0,29
	Б	0,67	0,61	0,38	0,64	0,26
	В	0,61	0,68	0,37	0,53	0,38
11	A	0,94	1,00	1,00	1,00	1,00
	Б	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
	В	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
12	A	0,93	1,00	1,00	1,00	1,00
	Б	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
	В	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00
13	A	0,48	0,39	0,66	0,56	0,18
	Б	0,42	0,36	0,68	0,51	0,12
	В	0,48	0,11	0,71	0,50	0,15
14	A	0,94	1,00	1,00	1,00	1,00
	Б	0,91	1,00	1,00	1,00	1,00
	В	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00
15	A	0,77	0,78	0,78	0,73	0,76
	Б	0,71	0,73	0,81	0,88	0,83
	В	0,84	0,81	0,88	0,73	0,79
16	A	0,60	0,64	0,66	0,58	0,62
	Б	0,62	0,68	0,73	0,51	0,53
	В	0,61	0,67	0,73	0,55	0,55
17	A	0,50	0,58	0,70	0,62	0,65
	Б	0,57	0,59	0,71	0,64	0,63
	В	0,52	0,53	0,78	0,67	0,67
18	A	0,75	0,92	0,88	0,91	0,90
	Б	0,70	0,95	0,96	0,99	1,00
	В	0,78	0,94	0,83	0,97	0,99

Примечания:

*1. Хлороформ – ацетон (80:20). 2. Этилацетат. 3. Хлороформ – метанол (90:10). 4. Этилацетат – метанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:5). 5. Метанол. 6. Метанол – н-бутанол (60:40). 7. Метанол – 25-процентный раствор аммиака (100:1,5).

8. Циклогексан – толуол – диэтиламин (75:15:10). 9. Хлороформ – метанол (90:10). 10. Ацетон. 11. Хлороформ – диоксан – ацетон – 25-процентный раствор аммиака (47,5:45:5:2,5). 12. Толуол – ацетон – этанол – 25-процентный раствор аммиака (45:45:7,5:2,5). 13. Этилацетат – метанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:2,5). 14. Хлороформ – н-бутанол – 25-процентный раствор аммиака (70:40:5). 15. Толуол – этанол – гексан (6:1:3). 16. Толуол – этанол – гексан (6:3:1). 17. Хлороформ – изопропанол (95:5). 18. Хлороформ – этанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:2,5).

**А – Sorbfil; Б – ВЭТСХ; В – Alugram.

Таблица 2. Результаты качественных реакций дифенина и некоторых других противосудорожных препаратов с общепринятыми в химико-токсикологическом анализе реагентами

Реагент [6, 7]	Окрашивание/чувствительность, мкг				
	Дифенин	Фенобарбитал	Этосуксимид	Карбамазепин	Дибамк
Реактив Цвиккера	розово-фиолетовое / 0,1	розово-фиолетовое / 0,1	розово-фиолетовое / 0,1	–	–
Реагент Дилль-Копани	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	–	–
Реагент Копани-Цвиккера	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	фиолетовое / 0,1	–	–
Реакция с пиридином и солями меди	синевато-фиолетовое / 0,1	синевато-фиолетовое / 0,1	синевато-фиолетовое / 0,1	–	–
Насыщенный раствор ртуты (I) нитрата	черное / 0,1	черное / 0,1	черное / 0,1	–	–
Реактив Вагнера	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0
Реактив Бушарда	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0	коричневое / 1,0
Реактив Драгендорфа	оранжевое / 0,1	–	–	оранжевое / 0,1	–
Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье	оранжевое / 0,1	–	–	оранжевое / 0,1	–
Реактив Либермана	красно-оранжевое / 0,1	красно-оранжевое / 0,1	–	–	–

Примечание:

«–» – отсутствие окрашивания

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хроматографического исследования дифенина в присутствии других лекарственных препаратов приведены в таблице 1. Результаты качественных реакций и проявления пятен исследуемых препаратов приведены в таблицах 2,3.

При использовании систем растворителей 7, 8, 9, 10 пластины предварительно обрабатывали 0,1 моль/л раствором калия гидроксида в метаноле, а затем высушивали при 110°C в течение 30 мин. В системе растворителей 6 пластины предварительно обрабатывали 0,1 моль/л раствором натрия бромидом.

ВЫВОДЫ

Изучено хроматографическое поведение дифенина в условиях ТСХ-скрининга, с использованием общих ►

Таблица 3. Результаты проявления пятен дифенина и некоторых других противосудорожных препаратов на хроматографических пластинах различными проявителями

Реагент [6, 7]	Окрашивание/чувствительность, мкг				
	Дифенин	Фенобарбитал	Этосуксимид	Карбамазепин	Дибамк
1-процентный раствор калия перманганата в 0,25 моль/л растворе кислоты серной	—	—	—	—	—
Пары йода	коричневое /1,0	коричневое/1,0	коричневое/1,0	коричневое/1,0	коричневое/1,0
5-процентный раствор железа (III) хлорида	—	—	—	—	—
Последовательно реактив Драгендорфа и кислота серная	оранжевое/0,1	—	—	оранжевое/0,1	—
50-процентный раствор кислоты серной в этаноле	—	—	—	—	—
Последовательно 1,6-процентный раствор ртути (II) сульфата и 0,2-процентный раствор дифенилкарбазона в этаноле	фиолетовое/0,1	фиолетовое/0,1	фиолетовое/0,1	—	—
0,5-процентный раствор нингидрина в смеси кислоты хлористоводородной разведенной и ацетона (1:10)	—	—	—	—	—
0,1-процентный водный раствор бромтимолового синего	зеленое/0,1	желтое/0,1	желтое/0,1	желтое/0,1	желтое/0,1

Примечание: «—» — отсутствие окрашивания

и некоторых частных систем растворителей. Предложены реактивы для обнаружения дифенина и для проявления его пятен на хроматографических пластинах, установлена их чувствительность. Результаты исследований могут быть использованы для идентификации дифенина, изолированного из биологического материала.

ТҮЙІН

Жалпы және кейбір жеке жүйелердегі еріткіштерді пайдалана отырып, ЖҚХ-скринингі кезіндегі дифениннің хроматографиялық әрекеті зерттелді.

Дифенинді анықтайтын және оның хроматографиялық пластиналардағы дақтарын көрсететін реактивтер ұсынылып, олардың сезімталдығы анық-

талды. Зерттеу нәтижелерін кең ауқымда пайдалануға болады.

SUMMARY

The chromatographic dealing of phenytoin has been studied under the conditions of TLC-screening, using some general and particular solvents systems. The reagents for the phenytoin detection and its spots development on chromatographic plates have been offered; their sensitivity has been set. ■

Список использованной литературы можно запросить в редакции.

УДК 615.213:543.544.943.3:543.061

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Использование вальпроатов во время беременности

Вальпроаты являются противоэpileптическими препаратами, которые также используются для профилактики мигрени, маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярным расстройством, и по другим показаниям.

Все доступные препараты вальпроата уже давно имеют предупреждение по безопасности на упаковке относительно врожденных дефектов и других рисков для плода.

К этим препаратам (в качестве брендовых), относятся вальпроат натрия, дивалпроэкс натрия и вальпроевая кислота, имеются и другие формы в виде дженериков.

FDA продолжает оценивать новые доказательства, касающиеся потенциальных рисков, ассоциированных с вальпроатами во время беременности.

По мере поступления данных FDA будет информировать общественность и продолжать работу с производителями, чтобы они меняли на упаковке препарата инструкцию по безопасности соответственно обновленной информации по рискам.

FDA также усилил предупреждение относительно безопасности производных вальпроатов при использовании их для профилактики мигрени у беременных женщин.

Новые противопоказания основываются на недавно опубликованные данные исследования NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), которое дало еще одно доказательство того, что воздействие производных вальпроата может привести к снижению IQ баллов у детей.

Женщины, планирующие беременность, не должны использовать вальпроаты, если эти препараты не играют жизненно важную роль в проводимом лечении. Женщины детородного возраста, принимающие препараты вальпроата, должны использовать эффективные методы контрацепции.

medscape.org

